Neuere Untersuchungen über die Ambardsche Konstante und ihren Wert als Methode der Nierenfunktionsprüfung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Charlotte Besdziek.

Breslau 1928.

Druck der Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei, E. G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.

I. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Lublin.
II. = : Prof. Dr. Stepp.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern.

Im Jahre 1911 veröffentlichten Ambard und sein Mitarbeiter Moreno Ergebnisse von Untersuchungen über die Harnstoffelimination bei Menschen und Tieren. Sie stellten Beziehungen auf zwischen dem Harnstoffgehalt des Blutes (Ur) und der in 24 Stunden ausgeschiedenen Harnstoffmenge (D) einerseits und zwischen der Harnstoffkonzentration des Urines (C) und der 24 stündigen Harnstoffmenge (D) andererseits in Form von zwei mathematischen Formeln; aus beiden resultiert die Ambardsche Konstante, constante uréo-sécrétoire, die unter Berücksichtigung eines mittleren Körpergewichtes von 70 kg und einer mittleren Harnstoffkonzentration im Urin von 25‰ ein Maßstab für die Beurteilung der Nierentätigkeit sein soll. Sie lautet:

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \cdot 70 \cdot \sqrt{C}}{P \cdot \sqrt{25}}}} \quad \text{oder vereinfacht:} \quad K = \frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \cdot 14 \cdot \sqrt{C}}{P}}}$$

(P bedeutet Körpergewicht in kg gemessen.)

Der Wert der Konstanten wurde anfangs von Ambard bei Nierengesunden auf 0,04 festgesetzt. Später fand er mit einer verbesserten Technik der. Harnstoffbestimmung einen Wert von 0,07. Bei Nierenkranken, die Stickstoff bzw. Harnstoff im Blute retinieren, ist K größer als 0,07 (etwa 0,1—0.2). Nach Ambards Ansicht sollte diese Konstante so empfindlich sein, daß sie schon Störungen der Nierenfunktion, die noch nicht durch die sonst üblichen Untersuchungsmethoden aufzudecken sind, anzeigt. Deshalb setzte man große Hoffnungen auf sie. Ehe ich auf die Ableitung der Ambardschen Konstanten eingehe, darf ich kurz darüber berichten, welche Stellung dem Harnstoff unter den bei Niereninsuffizienz im Blute retinierten Stoffen, die bei Vermehrung über eine gewisse Grenze hinaus schwere Schädigungen des menschlichen Körpers zur Folge haben, zukommt.

Die ersten in der Literatur bekannten Untersuchungen in dieser Hinsicht machten Prévostu und Dumas[1]) 1821. Sie fanden im Tierexperiment ein Ansteigen des Harnstoffes im Blute bei Niereninsuffizienz. Die ersten systematischen Blutuntersuchungen bei Nephritiden nahm Strauß[2]) 1902 vor. Er fand, daß der Harnstoff ein Hauptbestandteil des Reststickstoffes ist (75%).

Der Harnstoff beträgt nach

Schöndorff[1])	56%,
Ascoli[1])	43,5%,
Hohlweg[2])	60,8%,
Widal und Ronchèse[2]) . .	80%

des Rest-Stickstoffes.

Bei meinen Untersuchungen fand ich bei Ansteigen des Rest-Stickstoffes ein relativ stärkeres Ansteigen des Harnstoff-Stickstoffes. Die Rest-Stickstoff-Bestimmungen wurden nach Kjeldahl (Makro-Bestimmung) gemacht, die des Harnstoffes nach einem neuen Urease-Verfahren mit Permutierung und direkter Neßlerisation nach Ellinghaus.[3])

Es entsprach nach meinen Versuchen einem Rest-Stickstoff von	ein Harnstoff-Stickstoff von	
0,034 g.%	0,016 g.%	= 47%,
0,042 „	0,019 „	= 45,2%,
0,049 „	0,023 „	= 47,5%,
0,050 „	0,025 „	= 50%,
0,048 „	0,030 „	= 62%,
0,081 „	0,058 „	= 71%.

Untersuchungen über das Verhalten der übrigen Fraktionen des Rest-Stickstoffes beim Anstieg des Harnstoffes wurden ebenfalls vorgenommen.[2]) Rosenberg fand, daß eine Indikanvermehrung erst dann eintritt, wenn eine Vermehrung des Harnstoffes eine Zeitlang bestanden hat. Nach Angaben von Myers, Lough, Rosenberg steigt erst der Blutharnstoff und dann das Blutkreatinin an. Der Kreatinspiegel im Blut entspricht dem Kreatininspiegel. Der Harnsäure- und Amoniakgehalt des Blutes geht parallel dem Kreatiningehalt nach Untersuchungen von Myers und Fine und Myers und Lough.[2])

Außer den Untersuchungen über das Verhalten der einzelnen Rest-Stickstoff-Fraktionen wurde von Stepp[2]) auch der Restkohlenstoff bei Nierengesunden und -kranken

bestimmt. 170—200 mg.% sind normale Werte. Ein Parallelismus zwischen den Schwankungen des Restkohlenstoffes und Rest-Stickstoffes besteht nicht. Nach Stepp werden stickstoffarme oder stickstoffreie Substanzen früher retiniert als stickstoffhaltige.

Da die Methode der Restkohlenstoff-Bestimmung wegen ihrer Schwierigkeit nicht ohne weiteres im chemischen Laboratorium einer Klinik auszuführen ist, wird man sich mit der Bestimmung des Rest-Stickstoffes oder des Blutharnstoffes begnügen müssen.

Wie weit man die Rest-Stickstoff- und Harnstofferhöhung im Blute als Ausdruck einer Retention im Körper betrachten darf, darüber geben folgende Arbeiten Aufschluß. Untersuchungen von Achard, Paissau[1]) in Transsudaten, von Voit und Buhl[1]) an Muskeln, Herz und Gehirn und die von Loeper am Gehirn führten zu dem Ergebnis, daß der retinierte Stickstoff sich nicht gleichmäßig auf die einzelnen Organe verteilt. v. Noorden[1]) fand, daß sich die Schlacken im Gewebe früher anhäufen als im Blut. Richter[4]) führt Versuche von Rosenberg an, nach denen die Retention im Gewebe allein ein Maßstab für die Retention von Schlackenstoffen ist. Umber[5]) berichtet, daß Untersuchungen von Rosenberg und auch von Becher zu dem Ergebnis führten, daß Blut- und Gewebsretention parallel gehen, daß aber bei plötzlich eintretenden Besserungen Schlacken aus den Geweben mobilisiert und ins Blut eingeschwemmt werden, was dann vorübergehend zu Steigerungen der Werte im Blut führt. Lichtwitz vertritt in seiner „Praxis der Nierenkrankheiten“ die Ansicht, daß schon eine leichte Rest-Stickstofferhöhung im Blut auf eine höhergradige in den Geweben hindeutet.

Die chemische Untersuchung des Blutes ist eine wichtige Ergänzung der sonst üblichen klinischen Nierenfunktionsprüfungsmethoden, des Wasser- und Konzentrationsversuches, der Kochsalzbelastung und der Aufstellung der Stickstoffbilanz. — Eine begeisterte Aufnahme fand die Konstante namentlich in Frankreich, weil sie hier scheinbar eine bestehende Lücke in der Reihe der Nierenfunktionsprüfungen ausfüllte. Ambard[6]) nennt 1914 als in Frankreich gebräuchliche Methoden: 1. die Prüfung der Kochsalzausscheidung, 2. die der Farbstoffausscheidung, 3. die Kryoskopie des Blutes, 4. die Phlorizinprobe, 5. die Rest-Stickstoff-Bestimmung im Blute. Er erkannte,

daß die Untersuchung des Blutes allein oft keinen Aufschluß gibt über die Funktionsfähigkeit der Nieren, sondern daß, wie schon sein Lehrer Albarran betonte, zugleich auch die Untersuchung des Wasserausscheidungs- und Konzentrationsvermögens der Nieren vorgenommen werden muß. Der bei uns in solchen Fällen angewandte W.V. und K.V.*) wurde damals in Frankreich nicht ausgeführt. Ambard berücksichtigte das Konzentrationsvermögen der Nieren in seiner Konstanten dadurch, daß er den Harnstoffgehalt des Blutes dem des Urines und der in 24 Stunden ausgeschiedenen Harnstoffmenge gegenüberstellte. Aber auch in Deutschland fand die Konstante Eingang, weil ihre Bestimmung nach Rosenberg[22a]) die anderen Methoden angeblich an Kurzfristigkeit und Einfachheit übertraf. Die Konstante mußte ein besonderes Interesse bei den Chirurgen erwecken, da sich Ambard versprach, mit ihrer Hilfe quantitativ den Funktionsausfall einer Niere feststellen zu können; wie wenig sich diese Hoffnung erfüllt hat, darüber wird bei der Kritik der Ambardschen Konstanten zu berichten sein.

Man ist bisher noch nicht zu einem abschließenden Urteil über den Wert der Konstanten gekommen. Ihre teilweise günstige Bewertung als klinische Untersuchungsmethode steht im Gegensatz zu den schweren Vorwürfen, die man vielfach ihren theoretischen Grundlagen macht. Deshalb will ich die theoretischen Erwägungen und die Gesetze, von denen Ambard die Konstante ableitet und die er selbst ausführlich in seiner „Physiologie Normale et Pathologique des Reins“ und in verschiedenen kürzeren Arbeiten auseinandersetzt, prüfen (I.) und mir auf Grund von eigenen Untersuchungen an Nierengesunden und -kranken ein Urteil über den Wert der Konstanten bei der Diagnose der Nierenkrankheiten bilden (II.).

Ambard geht in seinen Untersuchungen aus von den Feststellungen Javals und Widals[8]) (1903), wonach der Harnstoffgehalt des Blutes abhängig ist: 1. von dem mit der Nahrung dem Körper zugeführten Stickstoff und 2. von der Funktion der Nieren. Diese Autoren verglichen den Harnstoffgehalt des Blutes mit dem Stickstoffgehalt der Nahrung und stellten außerdem bereits fest, daß die Kochsalzausscheidung nicht der Harnstoffausscheidung parallel

*) Wasser- und Konzentrationsversuch.

geht, ein Umstand, den Ambard vernachlässigte. Gréhant stellte die Blutkonzentration des Harnstoffes der im Harn gegenüber. Ambards Lehrer Albarran erkannte, daß bei reichlicher Flüssigkeitszufuhr (Polyurie expérimentale) die Gesamtmenge des im Harn ausgeschiedenen Harnstoffes ansteigt auch bei niedriger Harnstoffkonzentration des Harnes.

Im Jahre 1909 begann Ambard seine Untersuchungen. Er wies darauf hin, daß man offenbar nicht einfach Blutkonzentration und Urinkonzentration des Harnstoffes gegenüberstellen darf, da genügend Harnstoff ausgeschieden werden kann, obwohl der Blutharnstoffgehalt relativ hoch und die Harnstoffkonzentration im Harn (C) relativ niedrig ist. Er faßte seine Beobachtungen zusammen in dem nicht weiter kommentierten Satz: „Um den Harnstoff in großen Mengen loszuwerden, senkt die Niere die Konzentration" („le mode de diurèse les plus en harmonie avec l'ensemble des phénomènes vitaux"). Um diesem variablen Verhältnis zwischen der Harnstoffkonzentration und der tatsächlichen Harnstoffmenge Rechnung zu tragen, führte Ambard den Begriff des Harnstoff-Debet ein (D), so daß in seinen Ableitungen folgende Faktoren auftreten:

1. C = Harnstoffkonzentration im Harn = Harnstoffmenge in g im L-Harn, errechnet aus einer in 45 bis 60 Minuten produzierten Harnmenge.

2. D = in der Zeiteinheit (24 Stunden) ausgeschiedene Gesamtharnstoffmenge in g, errechnet aus der innerhalb von 45 bis 60 Minuten ausgeschiedenen Harnstoffmenge.

3. Ur = Harnstoffgehalt (g) im L-Blut, errechnet aus einer Blutprobe, die in der Mitte des unter 1 genannten Zeitraumes aus der Vene genommen wurde.

D, die 24stündige Harnstoffmenge, ist abhängig von C und Ur. Um D mit Ur vergleichen zu können, glaubte Ambard Schwankungen des C ausschalten zu müssen dadurch, daß er C während des Versuches auf konstanter Höhe hielt. Er glaubte das durch folgende Versuchsanordnung zu erreichen:

Einer nüchternen Person wird eine bestimmte Menge Harnstoff per os zugeführt. Dadurch wird die Konzentration im Blute (Ur) erhöht. Die Konzentration im Urin (C) sucht er konstant zu halten durch Zufuhr einer entsprechenden Flüssigkeitsmenge. Man muß dabei alle 10 Minuten die Harnkonzentration prüfen und danach die Wasserzufuhr regeln.

Wenn man D mit C vergleichen will, muß Ur konstant gehalten werden. Das ist, wie Ambard zugibt, nicht so leicht zu erreichen, da man die Blutkonzentration nicht in Abständen von 10 Minuten prüfen kann, wie es im Harn möglich ist. Ambard fand, daß nach Zufuhr von 400 bis 600 ccm Wasser das Blut denselben Harnstoffgehalt aufwies wie vorher und glaubte so, den Harnstoff im Blute konstant halten zu können. Er rät, außerdem etwas Harnstoff zuzuführen, damit durch die infolge der Wasserzufuhr eintretende Polyurie der Harnstoff des Blutes nicht so rasch erschöpft wird.

Ob nun Ambard wirklich bei seinen Versuchen die Verwirklichung der von ihm geforderten Voraussetzungen nach seinem Verfahren erreicht hat, ist aus seinen weiteren Angaben nicht klar ersichtlich. Nach den Erfahrungen von T. Addis und C. K. Watanabe[18]) und den von Lublin[21]) gelang es nur durch Zufall, C und Ur konstant zu halten. Ambard selbst sagt: „L'étude des deux lois ne peut se faire qu'au moyen d'expériences de tâtonnement." Die Harnstoffbestimmungen im Blute wurden von Ambard ausgeführt nach dem Verfahren von Moog mit Formol-Titration (Ronchèse) und dem Ureometer (Yvon),[2]) die im Urin nach dem Bromlaugen-Verfahren von Hüfner - Ambard - Hallion.[34]) Ambard selbst äußert sich über diese Methoden: „Nos techniques chimiques étaient incorrectes et c'est grâce à l'allure systématique de nos erreurs commises que le sens des phénomènes n'a pas été déformé."

Im folgenden sei dargelegt, aus welchen Gründen Ambard eine Gesetzmäßigkeit im Verhältnis des ausgeschiedenen zu dem im Blut kreisenden Harnstoff ableiten zu dürfen glaubte. Die experimentellen Untersuchungen an Mensch und Tier (Hund) führten Ambard zur Aufstellung der folgenden beiden Gesetze:

I. Gesetz: Wenn die Niere den Harnstoff in einer gleichmäßigen Konzentration ausscheidet, ist die in 24 Stunden ausgeschiedene Gesamtharnstoffmenge D proportional dem Quadrate der Harnstoffkonzentration im Blut Ur.

$$Ur_1^2 : Ur_2^2 : Ur_3^2 \text{ usw.} = D_1 : D_2 : D_3 \text{ usw.}$$

$$\text{oder: } \frac{Ur_1}{\sqrt{D_1}} = \frac{Ur_2}{\sqrt{D_2}} = \frac{Ur_3}{\sqrt{D_3}} = K.$$

Wie Ambard durch verschiedene Umrechnungen zu dieser Formel gelangte, beweist er an folgenden vier Beispielen (Mensch).

Tabelle I.

Dauer des Versuchs	Urinmenge	Berechnete 24 Stundenmenge	C	D	Ur
60 Min.	36,1	881	34	30	0,36
60 „	76,0	1824	33	60	0,50
30 „	53,2	2555	36	92	0,63
30 „	120,8	5797	34,5	200	1,00

C ist dabei als konstant anzusehen. Ambard stellte die Werte für D und die Quadrate von Ur nebeneinander:

D	Ur^2
30	$0{,}36^2 = 0{,}121$
60	$0{,}50^2 = 0{,}250$
92	$0{,}63^2 = 0{,}396$
200	$1{,}00^2 = 1{,}00$

und multiplizierte, „um die beiden letzten Zahlen der Tabelle gleichzumachen", die Werte von Ur mit 200. Also:

D	$Ur^2 \cdot 200$
30	25 (24,2)
60	50
92	79 (79,2)
200	200

Er folgerte daraus: $D_1 : D_2 = Ur^2_1 : Ur^2_2$ in Worten, wenn Ur passe de 1 à 2 à 3 les débits (D) passent de 1 à 4 à 9. Es ist dann $1^2/1 = 2^2/4 = 3^2/9 =$ konstant, folglich:

$$\frac{Ur}{\sqrt{D}} = \text{konstant.}$$

Also: $\frac{0{,}36}{\sqrt{30}} = 0{,}065$; $\frac{0{,}50}{\sqrt{60}} = 0{,}064$;

$\frac{0{,}63}{\sqrt{92}} = 0{,}065$; $\frac{1{,}00}{\sqrt{200}} = 0{,}070$.

II. Gesetz: Wenn die Niere bei konstantem Harnstoffspiegel im Serum den Harnstoff in schwankender Konzentration ausscheidet, so verhält sich die 24 Stundenmenge D umgekehrt proportional zur Quadratwurzel aus der Harnstoffkonzentration im Harn.

$$\frac{D}{D_1} = \frac{\sqrt{C_1}}{\sqrt{C}}.$$

Als Beweis für dieses Gesetz führt Ambard zwei Beispiele aus einer anderen Versuchsreihe an.

Tabelle II.*)

Dauer des Versuchs	Harnmenge absolut ccm	Harnmenge berechnet auf 24 Std.	C	D	Ur
36 Min.	17,5	700	30,27	21,89	0,34
40 „	75	2700	13,09	35,34	0,34

$$\frac{21,89}{35,34} = \frac{\sqrt{13,09}}{\sqrt{30,36}} = 0,61 \text{ (0,60 und 0,65).}$$

Tabelle III.

Dauer des Versuchs	Harnmenge absolut ccm	Harnmenge berechnet auf 24 Std.	C	D	Ur
37 Min.	20	778	26,12	20,32	0,37
36 Min.	110	4400	8,43	37,09	0,37

$$\frac{20,32}{37,09} = \frac{\sqrt{8,43}}{\sqrt{26,12}} = 0,55 \text{ (0,54 und 0,56).}$$

Ambard betont, mit welch' erstaunlicher Genauigkeit diese beiden Versuche die Gültigkeit des II. Gesetzes bestätigen.

Aus diesen beiden Gesetzen, die ja praktisch nicht verwertbar sind, da sie von Voraussetzungen ausgehen, die im lebenden Organismus nie erfüllt werden, leitet Ambard ein III. Gesetz ab, dessen mathematische Formel die constante uréo-sécrétoire darstellt.

Die beiden Gesetze I und II nennt Ambard „analyse", das III. „synthèse". Das III. Gesetz gilt, wenn D, C und Ur schwanken, ist also den vitalen Verhältnissen angepaßt.

*) Ur = konstant.

Ambard stellte dafür folgende Versuchsanordnung auf:

Nachdem die nüchterne Versuchsperson ihre Blase vollständig entleert hat, wird die Blase 45—60 Minuten später ein zweites Mal entleert. Die Menge des dabei gewonnenen Harnes wird gemessen und zur Bestimmung der Harnstoffkonzentration im Urin (C) benutzt. Aus dieser Menge wird durch Multiplikation diejenige Harnstoffmenge berechnet, die ausgeschieden werden würde, falls die Urin- und Harnstoffsekretion zur Zeit des eigentlichen Versuches sich während der folgenden 24 Stunden nicht ändern würde (D). In der Mitte des Zeitraumes zwischen den beiden Blasenentleerungen wird die zur Harnstoffuntersuchung nötige Blutentnahme ausgeführt.

Die aus diesen Werten im III. Gesetz aufgestellten Beziehungen gelten nur für die Versuchszeit und sollen unabhängig von der zugeführten Nahrung sein.

Ambard begnügt sich, um die in der Versuchszeit von den Nieren wirklich sezernierte Urinmenge zu erhalten, mit der Aufforderung an die Versuchsperson „de vider sa vessie en fond". Bauer und Nyiri[9]) verlangen das Katheterisieren der Blase. Da das Debet Ambards nicht in jedem Falle mit der in 24 Stunden tatsächlich ausgeschiedenen Harnstoffmenge übereinstimmt, hat Schirokauer[10]) den Vorschlag gemacht, das D nicht nach Ambard rein rechnerisch zu ermitteln, sondern die während der Versuchszeit bestehende Urinkonzentration mit der wahren 24 Stunden-Harnmenge zu multiplizieren. In meinen Versuchen habe ich diese Methode der Berechnung von D angewandt, außerdem aber auch in einem Teil der Untersuchungen die wahre in 24 Stunden ausgeschiedene Harnstoffmenge aus einer Probe des Mischharnes berechnet.

Das III. Gesetz lautet:

Schwankt die Harnstoffkonzentration im Urin und im Serum, so verändert sich die 24 Stunden-Harnstoffmenge proportional dem Quadrate der Konzentration im Serum und umgekehrt proportional der Quadratwurzel aus der Harnstoffkonzentration im Harn.

Ableitung des Gesetzes:

	D	C	Ur
Sujet a I.	47,4	30,2	0,31
II.	23,77	17,2	0,19

nach dem I. Gesetz:

$$K_1 = \frac{Ur_1}{\sqrt{D_1}} = \frac{0{,}31}{\sqrt{47{,}4}} = 0{,}045$$

$$K_2 = \frac{Ur_2}{\sqrt{D_2}} = \frac{0{,}19}{\sqrt{23{,}7}} = 0{,}038$$

K_1 und K_2 differieren, weil die Konzentration des Urins nicht konstant ist, Ambard sagt, weil man ihr „nicht Rechnung getragen hat". Er berechnet, wie groß D wäre, wenn die Niere bei einer Blutkonzentration von Ur_2 mit einer Urinkonzentration von C_1 ausscheidet. Er macht dadurch scheinbar C gleich in beiden Fällen, beachtet aber nicht, daß dann für dieses errechnete D nicht mehr Ur_2 gilt, da ja C_1 in konstantem Verhältnis zu Ur_1 steht.

Da sich nach Gesetz II:

$$\frac{D_2}{D_1} = \frac{\sqrt{C_1}}{\sqrt{C_2}}$$

verhält, wird daraus der Wert für D berechnet (im Falle II, wenn die Urinkonzentration C_1 wäre):

$$\frac{D}{D_1} = \frac{\sqrt{C_1}}{\sqrt{C_2}}; \quad \text{oder} \quad \frac{D}{23{,}7} = \frac{\sqrt{17{,}2}}{\sqrt{30{,}2}}$$

$$D = 17.94.$$

$$K \text{ (virtuelle)} = \frac{Ur_2}{\sqrt{D}} = \frac{0{,}19}{\sqrt{17{,}94}} = 0{,}045$$

$$K \text{ (virtuelle)} = K_1.$$

K (virtuelle) nennt Ambard Zwischenwert der Konstanten, dessen Bedeutung mangels näherer Begründung unklar bleibt. Auf die Einführung dieser Zwischenkonstanten stützt sich aber die Berechnung der eigentlichen Ambardschen Konstanten, der constante uréo-sécrétoire. Ambard vergleicht Ur eines beliebigen Individuums mit einem D, das sich auf eine mittlere Konzentration C von 25‰ im Harn bezieht. Ur, D und C seien die bei einem Individuum gefundenen Werte.

Nach Gesetz II:

$$\frac{D_x}{D} = \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{25}} \qquad D_x = \frac{D \cdot \sqrt{C}}{5}$$

Die Formel lautet dann nach Gesetz I:

$$\frac{Ur}{D \cdot \sqrt{C}}{5}$$

Da nach Ambard das Volumen der Nieren abhängig ist vom Körpergewicht, wird D_x auf ein mittleres Gewicht von 70 kg bezogen. Bei einem Gewicht von P kg werden ausgeschieden:

$$\frac{D \cdot \sqrt{C}}{5} \text{ g Harnstoff.}$$

Bei 70 kg:

$$\frac{D \cdot \sqrt{C} \cdot 70}{5 \cdot P} = \frac{D \cdot \sqrt{C} \cdot 14}{P}$$

Obwohl Ambard später fand, daß die Menge des sezernierenden Nierenparenchyms nicht proportional dem Körpergewicht ist, wurde die Formel nicht mehr geändert. Sie lautet also in ihrer eigentlichen Fassung:

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \cdot \sqrt{C} \cdot 14}{P}}}$$

und drückt das Verhältnis zwischen Ur, D und C zur Zeit des Versuches aus. Der Wert von K bei Nierengesunden soll ungefähr 0,07 betragen. Nach Ambard hat er eine Schwankungsbreite zwischen 0,06 und 0,08, nach Nyiri[11]) zwischen 0,07 und 0,09. Bei Werten zwischen 0,09 und 0,15 fand Nyiri sowohl normal funktionierende Nieren als auch schon Fälle mit geringgradiger Störung der Harnstoffelimination ohne anatomisch nachweisbare Nierenläsion. Nach Ambard entspricht aber einem Werte von 0,14 bereits ein Funktionsausfall von 75% des Nierenparenchyms. Es bestehen also Widersprüche in der Bewertung der Konstanten, auf die ich noch zurückkommen werde.

Über den Wert der Konstanten bei der Beurteilung von Nierenkrankheiten äußert sich Ambard[6]) folgendermaßen: „Par la constante uréo-sécrétoire nous avons tous les éléments, par lesquels nous puissions désirer juger de la valeur fonctionelle d'un rein."

Ambard teilt die Nierenerkrankungen in

1. Néphrites avec Oedemes,
2. Néphrites azotémiques,
3. Néphrites mixtes

ein. In der unter 1. angeführten Kategorie (nach unserem Sprachgebrauch also diffuse Glomerulonephritiden und Nephrosen) findet Ambard eine normale Konstante, manchmal ist sie sogar kleiner als normal, da bei den mit Oedemen einhergehenden Nierenerkrankungen nach der Auffassung Ambards analog der hierbei beschleunigten Methylenblau-Ausscheidung (nach Achard, Castaigne, Bernard[7])) auch mehr Harnstoff ausgeschieden wird. Die Ausscheidungsbedingungen (Verhältnis von D und C) sollen außerdem in einer ihm bisher unerklärlichen Weise verändert sein, so daß das II. Gesetz und damit die Konstante hierbei keine Anwendung finden.

Bei den Néphrites azotémiques fand Ambard eine Erhöhung der Konstanten. Aus dem Grade der Erhöhung glaubte er Schlüsse auf die Größe des noch restierenden funktionskräftigen Nierenparenchyms ziehen zu können. Einer solchen Auffassung ist aber entschieden von Chirurgen widersprochen worden. Pettavel[12]) operierte Patienten mit schlechter Konstanten, die trotzdem am Leben blieben. Casper[13]) führt Erfahrungen von Grégoire und Marion an, die in zwei Fällen trotz normaler Konstanten eine doppelseitige kavernöse Tuberkulose der Nieren fanden. In zwei anderen Fällen wurde auf Grund der normalen Konstanten eine Niere entfernt. Wenige Tage später traten trotzdem Anurie und Exitus ein. Oraison (Bordeaux)[14]) hat bei hoher Konstanten gute Operationresultate, bei niederer schlechte gesehen.

Unter Néphrites mixtes versteht Ambard Nierenaffektionen mit Oedemen, bei denen infolge von Oligurie eine Azotaemie besteht. Die Konstante ist hier aus den oben geschilderten Gründen nicht anwendbar.

Der eigentliche Wert der Konstanten, der ihr auch in Deutschland zahlreiche Anhänger zugeführt hat, soll nach Ambard darin bestehen, daß sie bei noch unmerklichen Steigerungen des Harnstoffes im Blute bereits erhebliche Störungen in der Harnstoffelimination angibt. Bei einer Steigerung des Blutharnstoffes bis 1 g $^0/_{00}$ kann bereits ein Funktionsausfall bis 90% vorhanden sein, bei 2, 3, 4 g $^0/_{00}$ beträgt er 94, 96, 98%. Bereits bei 0,3 bis 0,5 g $^0/_{00}$ Harn-

stoff im Blut kann die Niere bei kleinem D sehr geschädigt sein.

Der Wert der Konstanten bei Schrumpfnieren findet in den Ambardschen Arbeiten keine Erörterung; bei Amyloidniere ist sie angeblich niedrig. Ambard nimmt an (6. Pression artérielle systolique), daß ein erhöhter arterieller Druck eine Zirkulationsstörung kompensiert und daß die Nierenausscheidung dabei normal erscheint.

Für den Chirurgen soll ein Wert der Konstanten von 0,12 bedeuten, daß eine Operation gefährlich ist. Bei 0,16 soll nicht operiert werden.

Ambard führt trotzdem selbst auch Fälle an, bei denen bei normaler Konstanten eine Niere vollständig zerstört ist.

Beschränkt ist der Geltungsbereich der Konstanten dadurch, daß sie nicht anwendbar ist, wenn das Wasserausscheidungsvermögen der Niere gestört ist, auch bei kardialen Oedemen und auch dadurch, daß sie nur gilt, wenn der Blutharnstoff den Wert von 1,2 g $^0/_{00}$ nicht übersteigt.

Zahlreiche Untersuchungen über das Verhalten der Konstanten bei extrarenalen Erkrankungen bringen weitere Einschränkungen ihres Geltungsbereiches.[11])

Neben dem Einfluß von Fieber und Herzinsuffizienz wurden nach Ambard starke Schwankungen der Konstanten bei Lungentuberkulose ohne Beteiligung der Nieren gefunden, Mathieu.[15]) Bei Pylorusstenose war K erhöht und kehrte nach Schwinden der Stenose wieder zur Norm zurück, Delors.[16]) Vor und nach der Punktion von Aszites fand man verschiedene Werte, vielleicht bedingt durch Änderung der Nierendurchblutung (Achard und Leblanc). Nach Chevassu drückt Diabetes die Konstante und führt zu Hypertrophie der Nieren. Wichtig ist vor allen ihr Schwanken bei Änderung der Kochsalzzufuhr, wie es Ambard selbst bereits beanstandet hat bei Untersuchungen über die Gültigkeit der Ambardschen Gesetze. Bezüglich der von ihm mehrfach vorgebrachten, aber nicht näher definierten Einschränkung des Geltungsbereiches der Konstanten bei mit Oedemen einhergehenden Nierenerkrankungen verdanken wir Guggenheimer[17]) eine gewisse Klärung. G. fand bei exzessiver Polyurie eine wesentlich niedrigere Ambardsche Zahl bei demselben Patienten als zur Zeit einer weniger gesteigerten Urinmenge. Der Kochsalzgehalt der Nahrung spielt nach

G. also eine Rolle. Eine kochsalzreiche Kost ergab bei Patienten mit Oedemtendenz eine niedrige Konstante. Bei kochsalzarmer Kost war die Konstante relativ hoch. Es kann also bei Darreichung einer kochsalzreichen Kost eine an und für sich vielleicht erhöhte Konstante normal erscheinen. Deshalb verlangt G. vor der Berechnung der Konstanten eine Einstellung des Organismus auf eine bestimmte Kochsalzzufuhr. Das nimmt aber der Konstanten den Vorteil der Kurzfristigkeit, den sie gegenüber anderen Methoden haben soll. Die Konstante nimmt also doch nicht die beherrschende Stellung ein, die ihr Ambard einräumt. Wir hören später noch von weiteren Einschränkungen ihres Geltungsbereiches.

I. Es ist verständlich, daß die Theorien Ambards, die Ableitung der Gesetze und die Aufstellung der Formel infolge von mathematischen Substitutionen vielfach Bedenken wachgerufen haben. Es ist deshalb notwendig, sich etwas näher mit den theoretischen Grundlagen der Ambardschen Gesetze zu beschäftigen.

Eine experimentelle Nachprüfung der beiden Gesetze, von denen Ambard seine Konstante ableitet, nahmen T. Addis und C. K. Watanabe[18]) vor. Sie fanden an je 135 Beispielen ein Schwanken der angeblich konstanten Werte von über 100% und müssen danach die Gesetze und die Konstante ablehnen.

v. Monakow[19]) legte der Formel zur Last, daß in ihr „zwei inkommensurable Größen" verglichen werden, wenn Ur = Harnstoffmenge im Volumen Blut D, der Harnstoffmenge in der Zeiteinheit, gegenübergestellt wird. Er zeigte ferner, daß nicht der relative Harnstoffgehalt des Blutes maßgebend ist für die Harnstoffausscheidung, sondern die absolute Harnstoffmenge, die in der Zeiteinheit der Niere angeboten wird. Dabei ist es nötig, die in der Zeiteinheit die Niere durchströmende Blutmenge zu kennen. Bei Steigerung der durchströmenden Blutmenge (Diuretica) stieg die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffes an bei gleichbleibenden Blutharnstoff. Schirokauer[10]) beanstandet, wie bereits erwähnt, die Berechnung von D und glaubt, daß durch Einführung seiner Berechnungsart das Schwanken der Konstanten geringer werden würde.

Chaussin[20]) weist darauf hin, daß die von Ambard aufgestellten Theorien über die Unabhängigkeit der

Konzentration aller im Urin ausgeschiedenen Substanzen jedes Beweises entbehren. Nach seiner Auffassung ist vielmehr bei reichlicher Harnstoffelimination die Kochsalzelimination verringert. Es besteht also ein Kompensationsmechanismus zwischen der Kochsalz- und Harnstoffkonzentration im Urin. (Faktor: $\frac{\text{urée}}{\text{chlorures}}$). Praktisch folgt daraus, daß man bei Uraemiegefahr auch die Kochsalzzufuhr einschränken muß. Ch. widerlegte auch Ambards Theorie von der unbegrenzten Gesamtkonzentration des Urines, indem er nachwies, daß nie zwei Substanzen im Urin in ihrer Maximalkonzentration ausgeschieden werden. Vor allem aber versucht Ch. den Beweis dafür zu erbringen, daß die Formel des ersten Gesetzes $\frac{Ur}{\sqrt{D}} = K$ mathematisch anfechtbar ist: Die Formel $K = \frac{Ur}{\sqrt{D}}$ oder $Ur^2 = K^2 \cdot D$ stellt die Gleichung einer Parabel dar, $y^2 = 2px$. Da $K^2 = 2p$ (Parameter der Parabel) bei Werten von $K = 0{,}07$ minimal ist, müssen die Schenkel der Parabel der x-Achse sehr nahe liegen und mit ihr fast parallel gehen. Schwankungen des Parameters zwischen 0,06 bis 0,15 haben dabei kaum Einfluß auf die Parabelform. Dazu kommt noch der Umstand, daß der Parameter K wenig empfindlich ist gegenüber Schwankungen von D und noch weniger empfindlich gegenüber den von C. Er schließt mit den Worten: „Ich zögere nicht, die Schlußfolgerung zu ziehen, daß dieser Koeffizient K, diese Pseudokonstante, ohne jede physiologische Bedeutung ist. Sie ist konstant infolge ihrer Unempfindlichkeit."

Lublin[21]) fand in seinen Versuchen, daß ein Nachprüfen der Gültigkeit der beiden Gesetze Ambards sehr schwierig ist, weil die Erfüllung der Voraussetzungen nahezu unmöglich ist. Chaussin[16]) machte dieselbe Erfahrung bei der Prüfung von Ambards constante chlorosécrétoire: „ce système ingénieux est une puissante armature contre les vérifications de contrôle." Ferner zeigte Lublin, daß Ambard bei Berechnung der Konstanten aus den beiden Gesetzen deren Voraussetzungen völlig außer Acht läßt, und daß die Konstante regellos schwankt. Er beanstandet außerdem, daß als Standard-Konzentration des Harnstoffes im Harn 25‰ und ein Durchschnittskörpergewicht von 70 kg angenommen werden.

Beim Nachprüfen der Aufzeichnungen Ambards über die Ableitung der Konstanten, wie er sie uns in der „Physiologie Normale et Pathologique des Reins“ und in „Semaine médicale 1911“ selbst gibt, fand ich außer den bereits in der Literatur erhobenen Einwänden gegen die Theorie folgende Widersprüche und Ungenauigkeiten. Ambard findet bei Zufuhr von großen Kochsalzdosen ein Ansteigen der Konstanten, und glaubt, daß durch reichliche Kochsalzzufuhr eine Nephritis erzeugt wird, die das Ansteigen der Konstanten bedingt. „La néphrite se produit très vite et est très passagère“, damit wird das Fehlen jeglichen klinischen Befundes der Nephritis erklärt. Auch bei Sektionen fand man keine pathologischen Veränderungen dieser Nieren. Ein direkter Einfluß der Molekularkonzentration des Kochsalzes im Urin auf die des ausgeschiedenen Harnstoffes wird dabei von Ambard nicht erwogen. — Es ist dieselbe Erscheinung, die, wie bereits erwähnt wurde, bei Nierenkrankheiten mit Oedemen die Anwendung der Konstanten nach Ambard nicht zuläßt. Trotz dieser Erfahrungen hält Ambard seine Theorie von der Unbeeinflußbarkeit der Kochsalz- und Harnstoffelimination untereinander aufrecht.

Mit seiner Theorie über die Fähigkeit der Niere, verschiedene Substanzen gleichzeitig in ihrer Maximalkonzentration auszuscheiden und der daraus folgenden Theorie über die Unbegrenztheit der Gesamtmolekularkonzentration des Harnes stehen die Beobachtungen über das Auftreten einer Polyurie bei reichlicher Kochsalzzufuhr in Widerspruch. Ambard selbst sagt, daß sich diese seine Theorie selten bewahrheitet. Er hält trotzdem an ihr fest und rechnet, um eine Erklärung für die durch reichliche Kochsalzzufuhr bedingte Polyurie zu haben, das Kochsalz zu den Substanzen, die direkt eine Polyurie erzeugen und „die Erhaltung der Maximalkonzentration von anderen Substanzen unmöglich machen“.

Seine beiden Gesetze, die Grundpfeiler der Konstanten, leitet Ambard ab von der Beobachtung bei je zwei Individuen, an denen er für das I. Gesetz im ganzen nur 6, für das II. Gesetz 4 Untersuchungen anstellt. T. Addis und C. K. Watanabe kommen nach Beobachtung von 135 und 136 Fällen zu einer Ablehnung der beiden Gesetze, die zudem praktisch völlig wertlos sind, da ihre Voraussetzungen Zufallsbefunde sind.

Ambard führt 4 Untersuchungen an einem Individuum an, bei denen er angeblich durch Zufuhr von Wasser und

Harnstoff (von ihm selbst als „tâtonnement" bezeichnet) ein relatives Konstantbleiben der Harnstoffkonzentration im Urin (C) erreicht. Er stellt die dabei erhaltenen Werte für D und Ur nebeneinander, und multipliziert das Ur^2 mit 200, um die beiden letzten Zahlen der Tabelle gleichzumachen.*)

D	Ur	Ur^2	$Ur^2 \cdot 200$
30 30 (1)	0,36	0,121 (1)	25 (24,2)
60 (2)	0,50	0,250 (2)	50
92 (3)	0,63	0,396 (3)	79 (79,2)
200 (6,6)	1,00	1,000 (8,2)	200,0

Der eigentliche Grund dieser Umrechnungen ist nicht angegeben. Das Verhältnis der Ur-Werte untereinander, das anfangs ein ganz anderes ist, als das der D-Werte, wird dadurch offensichtlich dem letzteren angepaßt. Erstaunlicherweise verhält sich zum Schluß auch $D_1 : D_2 : D_3$ wie $Ur^2_1 : Ur^2_2 : Ur^2_3$. Daß aber die Werte für $D_4 = 6{,}6$ und $Ur_4 = 8{,}2$ nicht in die Reihe 1 : 2 : 3 usw. passen, wird übersehen.

Auch bei der Ableitung der Konstanten fällt es auf, worauf Lublin[21]) hingewiesen hatte, daß Ambard dabei die Resultate zweier Gesetze verwendet, ohne ihre Voraussetzungen zu beachten. Wie er trotzdem zu einem Ergebnis kommt, sei im folgenden auseinandergesetzt:

Gesetz I ($C_1 = C_{25}$) lautet:

$$\frac{Ur_1}{\sqrt{D_1}} = K \quad \text{ebenso} \quad \frac{Ur_{25}}{\sqrt{D_{25}}} = K$$

Gesetz II ($Ur_1 = Ur_{25}$) lautet:

$$\frac{D_1}{D_x} = \frac{\sqrt{C_{25}}}{\sqrt{C_1}}$$

nach Gesetz II ist $D_x = \dfrac{D_1 \cdot \sqrt{C_1}}{\sqrt{C_{25}}}$

$C_{25} = 25‰$ wurde in mehreren Versuchen als mittlere Harnstoffkonzentration im Urin gefunden. Dann ist:

$$D_x = \frac{D_1 \cdot \sqrt{C_1}}{5}$$

Dieses D_x, das nach Gesetz II C_{25} (siehe oben) entspricht, und nur D_{25} sein kann, und nach Gesetz I nur zu

*) Eine Wiederholung der Zahlenbeläge an dieser Stelle erscheint zum näheren Verständnis der Ambardschen Ableitung geboten.

Ur_{25} in Beziehung gesetzt werden darf, wird von Ambard auf Ur_1 bezogen, es resultiert folgendes Verhältnis:

$$\frac{Ur_1}{D_x} = \frac{Ur_1}{\frac{D_1 \cdot \sqrt{C_1}}{5}} = K \text{ (III. Gesetz).}$$

Dadurch ist das, was Ambard beabsichtigte, erfüllt, nämlich Ur der Versuchsperson wird mit einem D verglichen, das sich auf eine mittlere Konzentration im Urin $C = 25‰$ bezieht.

Ambard vernachlässigt dabei aber die Bedingungen für das resultierende III. Gesetz, die andere sind als für Gesetz I und II. Denn Gesetz III soll gelten bei einem Schwanken von Ur, C und D.

Wenn man aber, zunächst die Voraussetzungen der beiden Gesetze außer acht läßt und rein mathematisch die Ableitung von Gesetz III aus Gesetz I und II vornimmt, so ergibt sich folgendes:

Gesetz I: $$\frac{Ur_1}{\sqrt{D_1}} = \frac{Ur_2}{\sqrt{D_2}} = \ldots \frac{Ur_{25}}{\sqrt{D_{25}}} = K$$

Gesetz II: $$D_1 : D_{25} = \sqrt{C_{25}} : \sqrt{C_1}$$

$$D_{25} = \frac{D_1 \cdot \sqrt{C_1}}{\sqrt{C_{25}}}$$

folglich ist: $$\frac{Ur_1}{\sqrt{D_1}} = \frac{Ur_{25}}{\sqrt{\frac{D_1 \cdot \sqrt{C_1}}{\sqrt{C_{25}}}}} \qquad C_{25} = 25$$

$$\frac{Ur_1}{\sqrt{D_1}} = \frac{Ur_{25}}{\sqrt{\frac{D_1 \cdot \sqrt{C_1}}{5}}} = K$$

Das besagt, daß sowohl $\frac{Ur_1}{\sqrt{D_1}}$ (s. Gesetz I) als auch $D_1 \cdot \sqrt{C_1}$ (s. Gesetz II) konstant sind.

Erfüllt man jetzt die Voraussetzungen der beiden verwandten Gesetze, so ist $Ur_1 = Ur_{25}$ (Gesetz II), $C_1 = C_{25}$ (Gesetz I); wenn $C_1 = C_{25}$ ist, so lautet das zweite Gesetz:

$$\frac{D_{25}}{D_1} = \frac{\sqrt{C_{25}}}{\sqrt{C_{25}}}, \text{ folglich ist } D_{25} = D_1;$$

wenn $Ur_1 = Ur_{25}$ und $D_1 = D_{25}$ sind, so lautet unsere Formel:

$$\frac{Ur_1}{\sqrt{D_1}} = \frac{Ur_{25}}{\sqrt{D_{25}}} : \frac{Ur_{25}}{\sqrt{D_{25}}} = \frac{Ur_{25}}{\sqrt{D_{25}}}$$

oder $1 = 1$.

Damit ist bewiesen, daß beide Gesetze zur Ableitung eines dritten nicht anwendbar sind.

Wenn Ambard D_{25} zu Ur_1 in Beziehung setzt, so wie er es auch getan hat, erfüllt er entweder die Bedingungen für das I. Gesetz ($C_{25} = C_1$ und $D_{25} = D_1$) oder die für das II. Gesetz geltenden ($Ur_1 = Ur_{25}$), aber nicht die Bedingungen beider Gesetze zugleich, denn sonst hätte er zu obigem Resultat ($1 = 1$) kommen müssen.

Daß Ambard selbst dabei Bedenken hegte, bekundet er am Ende seiner Ausführungen in „Sem. médic. 1911“ (Am. et Moreno): „L'objection sera sans doute dirigée contre sa forme mathématique. Mais est-ce une objection? et sans invoquer la parole des philosophes grecs, qui disaient que tout finirait par des mathématiques, ne doit-on pas plutôt reconnaître qu'un fait impossible à formuler n'est qu'un fait mal connu et que au contraire, la possibilité de le formuler consacre l'exactitude de son analyse.“

Ich glaube, bewiesen zu haben, daß die Ableitung der Formel aus den beiden Gesetzen I und II und damit die Formel an und für sich mathematisch nicht haltbar sind.

Wenn auch T. Addis und C. K. Watanabe an zahlreichen Beispielen ein stärkeres Schwanken der K gefunden haben als Ambard bei seinen weniger zahlreichen Versuchen, so ist doch nicht zu leugnen, daß wirklich eine gewisse Konstantheit der Formel besteht. Sie ist bedingt durch ihren Bau. Ur, der Harnstoffgehalt im Serum, der infolge seiner Stellung in der Formel am wichtigsten ist, ist bei Nierengesunden relativ konstant. Das Produkt aus $D \cdot \sqrt{C}$ = Harnstofftagesmenge · $\sqrt{\text{Harnstoffkonzentration}}$ im Urin ist der Ausdruck dafür, daß bei reichlicher Wasserausscheidung die Konzentration des Urines sinkt. Dabei steigt die Tagesmenge an. Es ist also auch ziemlich

konstant. Das Schwanken wird gemildert dadurch, daß das Produkt $D \cdot \sqrt{C}$ unter der Wurzel steht und mit konstanten Zahlen 14 und dem relativ konstanten $\frac{1}{P}$ multipliziert wird.

II. Trotz dieser Bedenken gegen das theoretische Fundament der Ambardschen Gesetze erweckte die Konstante Ambards doch so große Hoffnungen, frühzeitig eine Niereninsuffizienz zu erkennen, daß viele Forscher, die theoretischen Einwendungen nicht achtend, den praktischen Wert der Konstanten prüften. Die Stellung, die Ambard selbst ihr einräumte, hat sie nur bei wenigen behalten, den meisten ist sie eine wichtige Ergänzung der übrigen Methoden. Es ist deshalb wichtig, sich auch ein Bild zu machen über den Wert der Konstanten als Methode der Nierenfunktionsprüfung.

Zu den Anhängern der Konstanten gehören Guggenheimer, Bauer, Habetin, Nyiri und deren Schüler, die die Konstante bei uns in Deutschland einführten und außerdem einige Franzosen. Guggenheimer[23]) hält die Anwendung der Konstante für wichtig in Fällen, wo noch ein normaler Harnstoffspiegel im Serum vorhanden ist. Die Konstante soll dann schon oft eine okkulte Harnstoffretention aufdecken. Rosenberg[22]) machte dieselbe Erfahrung. Bei benignen Hypertonien fand G.[17]) in 20% der Fälle eine erhöhte K, bei malignen in 56%. Seine Forderung, vor der Berechnung der Konstanten eine mehrtägige diätetische Einstellung der Versuchsperson auf eine bestimmte Kochsalzmenge vorzunehmen, nimmt der Methode der Konstantenbestimmung die Bedeutung, die sie infolge der Kurzfristigkeit gegenüber anderen Methoden hat. Bauer und Habetin[24]) zeigen, daß die K meist dem Rest-Stickstoffgehalt des Blutes parallel geht, aber auch Abweichungen zeigt, und daß ihre Werte übereinstimmen mit dem klinischen Verlauf der Krankheit. Ihre Schüler, Nyiri, Presser und Weintraub[11]) stellen eine Schwankungsbreite der K von 0,02 fest, die aber bei Beurteilung der Nierenerkrankungen nicht von Bedeutung sein soll. Sie rühmen wieder die Fähigkeit der Konstanten, okkulte Stickstoffretentionen aufzudecken. Werte von 0,07 bis 0,09 sollen bei Gesunden vorkommen, Werte zwischen 0,09 und 0,15 besagen, daß

keine oder eine leichte Nierenläsion besteht, bei Werten über 0.15 muß eine Nierenläsion angenommen werden. Mc. Lean[23])[26]) kommt bei der Nachprüfung der Konstanten mit einer besseren chemischen Methode nach Folin, Marschall (Journ. of Biol. Chem. XIV. 28,3) zu dem Ergebnis, daß die Konstante nur bei Blutkonzentrationen zwischen 0,3 bis 0,5 g Liter anwendbar ist, bei Konzentrationen unter 0,3 ist sie niedriger. Schwankungen der Konstanten sind bedingt durch Schwankungen der Blutströmungsgeschwindigkeit (s. auch v. Monakow).[19]) Ganz besonders preist Legueu[27]) die Konstantenbestimmung als hervorragende Methode, der keine andere gleicht, obwohl er vorher zugestanden hat, daß oft Kranke mit einer K = 0,130 zur Heilung kommen, während andere mit einer K = 0,120 starben. Widal (1914) fand eine erhöhte Konstante bei normalen Harnstoffgehalt des Blutes, ohne daß eine Verschlechterung des klinischen Befundes eintrat. Er hält die K für ein „zu feines Reagens, das keine prognostischen Schlüsse erlaubt". Rosenberg,[22]) der die Ergebnisse der K mit denen des W.V. und K.V. bei Nierenkranken vergleicht und zu dem Schluß kommt, daß der W.V. und K.V. und die Harnstoffbestimmung im Blut wesentlicher zuverlässigere Resultate geben, erteilt der K eine gewisse Existenzberechtigung wegen ihrer Kurzfristigkeit.

Andere Autoren sprechen ihr fast jeden praktischen Wert ab. Volhard[13]) nennt sie ein „halsbrecherisches Rechenexempel"; der WV und KV sagt ihm mehr. Eine Konstanz der Beziehungen zwischen Urin- und Blutharnstoff kann nach seiner Ansicht nur bestehen, wo Stickstoffgleichgewicht vorhanden ist.[4]) Damit hängt auch die Verwertbarkeit der K bei nur geringeren Graden von Azotaemie zusammen. v. Noorden[11]) spricht ihr ebenfalls jede praktische Brauchbarkeit ab, weil sie zu schwankende Werte gibt und zu sehr von der absoluten Höhe der Stickstoffzufuhr und des Stickstoffumsatzes abhängt. „Auf großen Umwegen und unter Einsetzen von Größen, deren biologischer Zusammenhang mindestens als unerwiesen bezeichnet werden muß, erfährt man aus der Formel, daß die Harnstoffausscheidung dem Harnstoffzuflusse nicht entspricht." Strauß[13]) gibt der Methode der Reststickstoffbestimmung den Vorzug. v. Monakow entscheidet sich für den Stoffwechselversuch. Mac Nider[29]) lehnt die Konstante auch wegen ihrer Ungenauigkeit ab und

zieht die Phenolphtalein-Probe vor. Umber[5]) hält sie für bedeutend weniger zuverlässig als die Kombination von WV und KV, Blutuntersuchung auf Reststickstoff, Indikan und Harnstoff. Sie ist nach seiner Meinung für den Praktiker völlig entbehrlich.

Bei meinen eigenen Untersuchungen über den praktischen Wert der Konstanten als Methode der Nierenfunktionsprüfung und ihr Verhalten gegenüber den anderen gebräuchlichen Methoden hielt ich es zunächst für wichtig, Versuche an Nierengesunden anzustellen. Auf diese Weise hoffte ich einerseits ein Urteil über die Schwankungsbreite der Konstanten zu gewinnen, während ich andererseits einen Mittelwert als Norm zur Beurteilung der bei Nierenkranken gefundenen Werte brauchte. Die Feststellung eines Normalwertes ist notwendig, da sich bei Benutzung verschiedener chemischer Methoden der Harnstoffbestimmung im Serum und Urin verschieden hohe Normalwerte der Konstanten in der Literatur finden.

So fand Ambard mit einem wenig exakten Verfahren (Bromlaugen-) eine Normalkonstante von 0,04, später mit einem genaueren Verfahren eine von 0,07. Bauer und Habetin[24]) und Bauer Nyiri stellten bei Anwendung des Morelschen Verfahrens[30]) einen Normalwert von 0,12 auf. Lublin[21]) fand mit der Hahnschen Modifikation des Ureaseverfahrens von Marschall und van Slyke[31])[32])[33]) bei Normalen einen Mittelwert von 0,088. Außer den genannten Methoden der Harnstoffbestimmung wurden noch verwendet das weniger genaue Bromlaugenverfahren nach Hüfner-Ambard-Hallion[34]) und das von Mandel und Steudel[35]) angegebene Ureaseverfahren. Mit der zuletzt genannten Methode erhielt ich in zahlreichen Versuchen sehr ungenaue Werte. Es ergab sich auch die Notwendigkeit, den Luftstrom 1½ Stunden durch die Lösungen zu saugen. Exakte Befunde ergaben aber erst die Anwendung des von J. Ellinghaus modifizierten Verfahrens der Harnstoffbestimmung nach Folin[3]) bei Verwendung von Arlko-Urease, die von Deist[36]) als die leistungsfähigste aller bisher hergestellten Soja-Bohnenextrakte gerühmt wird. Die Genauigkeit dieses letztgenannten Verfahrens beweisen folgende Untersuchungen an Harnstofflösungen mit bekannter Konzentration.

5 ccm einer 0,2%igen Harnstofflösung enthalten 0,467 mg Harnstoff-Stickstoff.

Bei einer Doppelbestimmung fand ich 1. 0,461 mg, 2. 0,483 mg Stickstoff, Mittelwert: 0,472 mg Stickstoff statt 0,467. Weitere Prüfungen ergaben Werte von 0,465 mg Harnstoff-Stickstoff und 0,461 mg.

Bei der Anordnung der Versuche richtete ich mich nach den Angaben Ambards: die nüchterne Versuchsperson entleert ihre Blase vollständig. Nach 45 oder 60 Minuten erfolgt eine zweite Entleerung der Blase. In diesem zum zweitenmal entleerten Urin wurde der Harnstoffgehalt (C) festgestellt. In der zeitlichen Mitte zwischen beiden Blasenentleerungen wurden aus der Armvene 10 ccm Blut entnommen, dessen Serum nach Enteiweißung (Folin, u. Wu) zur Harnstoffbestimmung (Ur) benutzt wurde. D, die in 24 Stunden produzierte Harnstoffmenge wurde nach Schirokauer[10]) so berechnet, daß die in der Versuchszeit gefundene Konzentration mit der wahren in 24 Stunden ausgeschiedenen Urinmenge multipliziert wurde. Wenn man nach Ambard zur Berechnung von D die 24 stündige Urinmenge durch Multiplikation der in der Versuchszeit (60 Minuten) ausgeschiedenen Urinmenge mit 24 berechnen würde, müßte man, um genaue Werte zu bekommen, den Patienten zweimal katheterisieren; Nyiri fordert das. Die Berechnung nach Schirokauer ist genauer und einfacher. Harnstoffbestimmungen an einer Probe des gesammelten 24 Stunden-Urines habe ich nur anfangs zur Berechnung der wahren, in 24 Stunden ausgeschiedenen Harnstoffmenge vorgenommen. Die dabei erhaltenen Werte waren aber kleiner als die nach Schirokauer berechneten, da sich während des Sammelns bereits Harnstoff in Ammoniak zersetzt hatte.

D = 24 Std. Harnstoffmenge, berechnet nach Schirokauer.

Dw = wahre 24 Std. Harnstoffmenge, berechnet aus einer Probe des Mischharnes.

D	Dw	D	Dw
3,158	1,28	7,7	8,3
5,57	6,87	28,18	2,7
9,103	5,16	11,80	6,39
6,66	3,79	17,42	15,01
6,82	3,41	5,97	4,9
15,99	2,52	4,49	1,8
10,16	10,14	12,76	7,82
8,8	7,6		

Dementsprechend waren die Ammoniakwerte im Mischharn immer größer als die des während der Versuchszeit gelassenen Harnes. D soll ja auch diejenige Harnstoffmenge darstellen, die im 24 Stunden-Harn enthalten wäre, wenn die Harnstoffkonzentration während der 24 Stunden die gleich Höhe bliebe wie in der Versuchszeit.

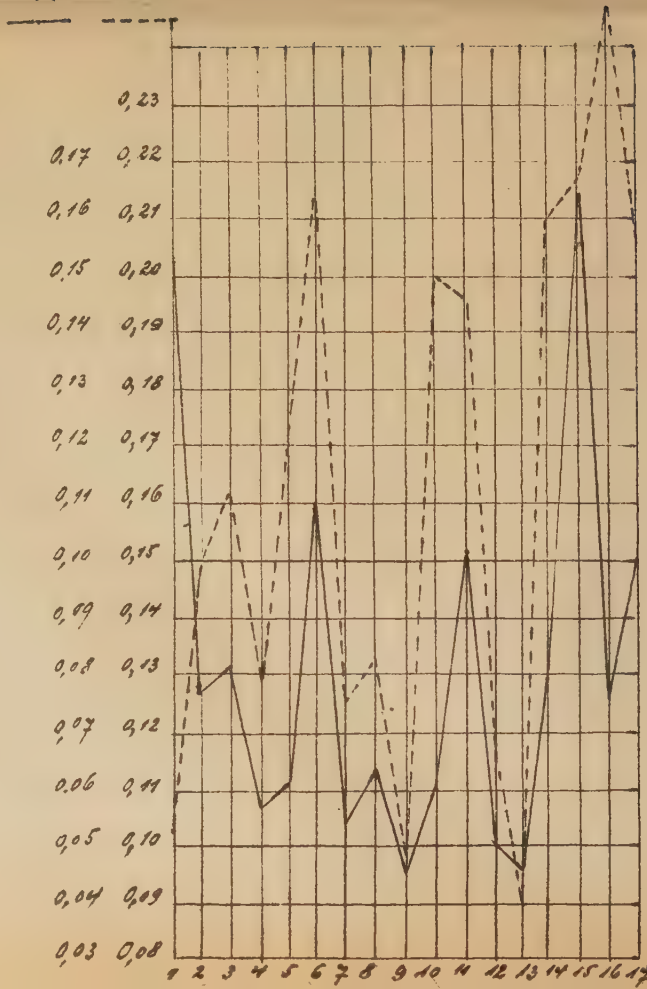
Tafeln I a, b, c zeigen die Berechnung der Konstanten an ödemfreien Nierengesunden, d. h. an Patienten, bei denen weder der klinische Befund, noch der klinische Verlauf eine Nierenschädigung annehmen ließen.

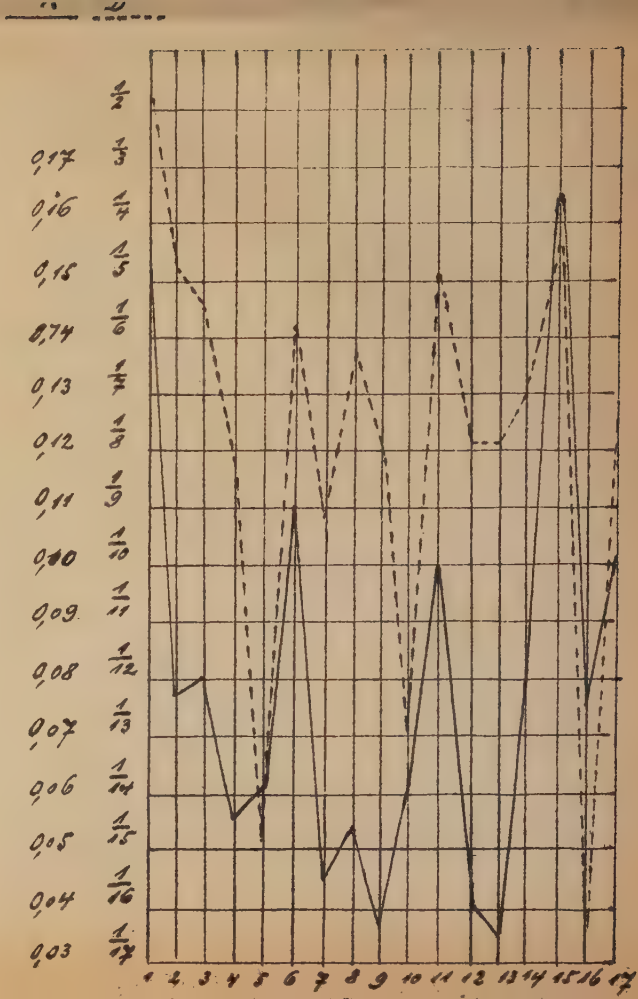
Tafel I a.

Name	Diagnose	C g/l	Ur g/l	D g	P kg	K	K 45 bzw. 60*)
1. Hab.	Hysterie	1,29	0,103	1,599	56,2	0,1531	0,109 D= 3,15
2. Schr.	„	13,88	0,150	4,899	65,5	0,0777	0,065 D= 6 6
3. Lan.	Cystitis	8,535	0,163	5,548	62,0	0,0813	0,076 D= 6,8
4. „	„	7,577	0,128	8,33	62,0	0,0562	0,046 D=12,12
5. Woi.	Clim. präc.	9,34	0,170	14,944	83,0	0,0612	0,074 D=10,16
6. Gas.	Beinlähmung post op.	8,9	0,214	5,874	72,5	0,110	0,095 D= 8,8
7. Gr.	Hysterie	12,81	0,126	9,223	54,3	0,043	0,047 D= 7,78
8. Ul.	myel. Leuk.	8,03	0,133	6,223	41,5	0,0545	0,039 D=11,8
9. Ma.	Tb. pulm.	8,99	0,0876	8,091	54,0	0,0349	0,046 D= 4,48
10. Kat.	„ „	6,932	0,20	13,03	43,5	0,0602	0,052 D=17,4
11. Gru.	Cystitis	10,1	0,196	4,905	57,9	0,1011	0,091 D= 5,9
12. Kl.	Zystenmilz	10,04	0,1065	7,83	50,8	0,0407	0,067 D= 2,89
13. Kai.	Periost. luet.	7,52	0,080	7,82	58,7	0,0356	0,027 D=12,7
14. Str.	Ulc. duod.	9,64	0,210	6,943	43,9	0,0803	0,044 D=23,6
15. Ro.	Enures. noct.	2,376	0,216	4,325	53,0	0,1648	0,095 D=12,5
16. Hel.	Hysterie	7,431	0,248	16,35	57,7	0,0755	0,0709 D=18,5
17. „	„	5,22	0,204	7,308	57,7	0,1014	0,06 D=18,01

Bei einem Schwanken des Harnstoffgehaltes des Blutes (Ur) zwischen 0,0876 g/Liter und 0,248 g/Liter schwankt die Konstante zwischen 0,03 und 0,164. Der Mittelwert der Konstanten beträgt 0,0787, ist also gleich dem von Ambard angegebenen, er kommt bei den 17 angeführten Untersuchungen zweimal vor. Dagegen zeigt die Konstante gegenüber den Ambardschen Werten ein

*) K 45, 60 der Tabelle bedeutet eine Konstante, die sich auf das nach Ambards Angaben berechnete D bezieht.


0,23
0,17 0,22
0,16 0,21
0,15 0,20
0,14 0,19
0,13 0,18
0,12 0,17
0,11 0,16
0,10 0,15
0,09 0,14
0,08 0,13
0,07 0,12
0,06 0,11
0,05 0,10
0,04 0,09
0,03 0,08
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17


1/2
0,17 1/3
0,16 1/4
0,15 1/5
0,14 1/6
0,13 1/7
0,12 1/8
0,11 1/9
0,10 1/10
0,09 1/11
0,08 1/12
0,07 1/13
0,06 1/14
0,05 1/15
0,04 1/16
0,03 1/17
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

stärkeres Schwanken, d. h. mehr als 0,02, und zwar schwankt sie von 0,034 bis 0,078, von da bis 0,164, also um mehr als 100%. Der mittlere Wert der Blut-Harnstoffkonzentrationen beträgt 0,1608, schwankt also ebenfalls um 100%. (0,0875 — 0,1608 — 0,248.) Der Befund Ambards, daß „constantes rigoureusement identiques des azotémies très différentes“ entsprechen, konnte somit nicht bestätigt werden.

Bei einer Zusammenstellung der Kurven der Blutharnstoffwerte und der Konstantenwerte einerseits und der Werte von $\frac{1}{D}$ und der Konstantenwerte andererseits zeigt es sich, daß die Konstante ansteigt, wenn der Blutharnstoff ansteigt.

Die Kurven zeigen auch, daß die Konstante in weit geringerem Maße von D abhängig ist. Wenn D ansteigt, müßte K kleiner werden, K steigt aber (Fall 4—5, 9—10) entsprechend dem Anstieg des Harnstoffes im Blute an. Das geringe Ansteigen von K zwischen 10 und 11 entspricht dem zum Blut-Harnstoffabfall relativ starken Anstieg von $\frac{1}{D}$. (Siehe anliegende Tafeln.)

Ergebnis: Die Konstante schwankt um mehr als 100% um ihren Mittelwert von 0,0787, die Blutharnstoffkonzentration ungefähr um 100%. D schwankt zwischen 1—17. Die Konstante zeigt die gleichen Ausschläge wie der Blutharnstoff, wenn D, dessen Einfluß viel geringen ist als der von Ur, nicht exzessiv ansteigt.

Tafel Ib.

2 Diabetiker.

Name	Diagnose	C g/l	Urg/l	D g	Pkg	K	K 45 bzw. 60
1. Fe.	Diabetes (Präcoma)	0,908	0,235	2,697	55,3	0,2913	0,253 D : 3,37
2. Ku.	Diabetes	8,16	0,172	17,136	58,4	0,0502	0,060 D : 11,76

Die angeführten Fälle erlauben kein abschließendes Urteil. Der hohe Wert von K im Fall 1 ist bedingt durch die geringe Harnstoffausscheidung D, die umgekehrt proportional der Zuckerausscheidung zu sein scheint.

Tafel Ic.

Name	Diagnose	C g/l	Urg/l	D g	Pkg	K	K 45 bzw. 60
Ko.	Polycythämie (Ascites)	11,86	0,4219	4,55	59,4	0,2194	0,219 D = 4,5

Bei Fall Ko besteht eine leichte Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Blut. Die Höhe der Konstanten ist hier zu erklären durch die mangelhafte Diurese bei bestehendem Ascites (Lebervenenthrombose). Der Ascites bedingt eine Kompression der Nierengefäße. Die Autopsie ergab keine pathologischen Veränderungen am Nierenparenchym.

Die folgenden Tafeln II a, b, c, d zeigen die Werte der Konstanten bei Nierenkranken.

Es seien kurz bei den einzelnen Fällen der Tabellen der klinische Befund, die übrigen Methoden und die Konstantenwerte nebeneinandergestellt.

Tafel IIa: Benigne Nephrosklerosen und Hypertonien.

Name	Diagnose	C g/l	Urg/l	D g	Pkg	K	K 45 bzw. 60
1. Bro.	Benigne Nephrosclerosen und Hypertonien	4,06	0,148	6,699	68,5	0,0891	0,076 D = 0,1
2. Bru.		12,03	0,169	14,8	93,0	0,061	0,089 D = 6,93
3. Wei.		7,84	0,235	5,958	59,2	0,1161	0,1223 D = 5,57
4. Hä.		5,764	0,233	9,66	83,0	0,1175	0,090 D = 16,9
5. Reich.		10,87	0,1275	10,98	52,3	0,0409	0,066 D = 4,17

Fall 1. Bro: Urinbefund: Albumen +. Blutdruck: RR 145/95. Sed. hyal. und granul. Zyl. Leukozyten. Rest N: 0,149% (2. 1.). 0,036% (17. 2.). WV = 750 ccm, KV = 1010—1012. Ur = 0,148 g/Ltr, K = 0,0891 (D = 6,699), keine Ödeme.

Fall 2. Brü: Urinbefund: Alb. +, Esb. ½‰. Sed. o. B. Rest-N: 0,040%. Blutdruck: RR 230/150. Indikan: Spur. WV = 435 ccm, KV = 1021. Ur = 0,1699 g/Ltr, K = 0,0611 (D = 14,8 g).

In beiden Fällen ist der Rest-N im Blute nicht erhöht, im zweiten ist allerdings eine Spur Indikan nachweisbar. Fall 1 zeigt aber eine Störung des KV. Ob man immer aus

einer Störung der Wasserausscheidung auf eine Funktionsstörung der Nieren schließen darf, bleibe dahingestellt. Der Urinbefund und der erhöhte Blutdruck lassen in beiden Fällen eine Nierenerkrankung annehmen. Bei Fall 2 bestanden außerdem eine alte Retinitis albuminurica und leichte Knöchelödeme, anamnestisch war nichts von einer früheren Nierenerkrankung festzustellen. Die Konstante ist trotz des deutlichen Nierenbefundes in beiden Fällen normal.

Fall 3. Wei: Urinbefund: Alb. —. Sed. o. B. Blutdruck: RR 180 — über 200. Rest-N: 0,040%. WV und KV: o. B. $Ur_1 = 0{,}235$ g/Ltr, $K_1 = 0{,}1161$ ($D_1 = 5{,}95$ g). $Ur_2 = 0{,}244$ g/Ltr, $K_2 = 0{,}089$ ($D_2 = 10{,}4$ g), keine Ödeme.

Fall 4. Hü: Urinbefund: Alb. +. Sed. o. B. Blutdruck: RR 235/110. Rest-N: 0,030%. WV und KV o. B. Blutcholesterin: 0,56—0,25%. Ur = 0,2336 g/Ltr, K = 0,1175 (D = 9,66 g). Leichte Ödeme an den Knöcheln (Herzinsuffizienz).

Fall 5. Reich: Urinbefund: Alb. Spur. Sed. o. B. Blutdruck: RR 170/95. Rest-N: 0,030%. WV o. B, KV 1006—1025. Ur = 0,127 g/Ltr, K = 0,0409 (D = 10,98 g)

Bei diesen drei Fällen (3, 4, 5) handelt es sich um Hypertonien ohne augenblicklichen Nierenbefund. Bei Fall 4 ist die Konstante leicht erhöht, vielleicht infolge der bestehenden leichten Herzinsuffizienz; bei Fall 3 bei der ersten Untersuchung ebenfalls, bei Fall 5 ist sie niedriger als normal.

Tafel IIb: Anamnestisch Nierenkranke ohne augenblicklichen Befund.

Name	Diagnose	C g l	Urg/l	D g	Pkg	K	K 45 bzw. 60
6. Ar.	Anamnestisch Nierenkranke ohne augenblickl. Befund	13,215	0,1813	13,21	84.3	0,0641	0,024 D=8,87
7. Reim.		12,12	0,258	21.82	68.5	0.0655	0,104 D=8,14

Fall 6. Ar: Kein pathologischer Nierenbefund. Vor sechs Jahren Exstirpation einer Niere.

Ur = 0,1813 g/Ltr, K = 0,0641 (D = 13,2 g).

Fall 7. Reim: Urinbefund: Alb. —. Sed. o. B. Blutdruck RR 133/90. WV und KV o. B. Ur = 0,258 g/Ltr, K = 0,0655 (D = 21,82 g).

Keine Ödeme, Herzinsuffizienz mit Stauungsbronchitis. Die Nierenexstirpation liegt bei Fall 6 schon mehrere Jahre zurück. Die andere Niere hat sich auf die Mehrarbeit bereits eingestellt. K ist normal, ebenso in Fall 7, wo vor 10 Jahren eine Nierenerkrankung (Glomerulo-Nephritis mit nephrotischem Einschlag) bestanden hatte.

Tafel IIc: Glomerulonephritiden und maligne Nephrosklerosen.

Name	Diagnose	C g/l	Ur g/l	D g	Pkg	K	K 45 bzw. 60
8. Ka.	Glomerulonephritiden und maligne Nephrosclerosen	3,196	0,368	2,988	45,5	0,2872	0.3104 D= 2,5
9. Hil.		14,2	0,5057	23,00	71.0	0.1223	0,389 D= 2,27
10. Sa.		6,51	0,5207	13,525	67,6	0,1948	0,1792 D=15,9
11. Li.		6,553	0,148	5,046	49,3	0,0772	0,069 D= 6,2
12. Ad.		6,019	0,2443	15,53	72,0	0,0897	0,068 D=26,5
13. Cad.		4,14	1,2514	4,306	59,5	0,8819	0,852 D= 4.4
14. Ku.		10,466	0,600	9,21	63,5	0,2575	0,2013 D=15,07

Fall 8. Ka: Urinbefund: Alb. +, Esb. ½‰. Sed. zahlr. Leukoz., vereinz. Erythroz. und granul. Zyl. Blutdruck: RR 225/150, bis 260. Rest-N: schwankte zwischen 0,050 und 0,070%. WV und KV nicht angestellt wegen bestehender Urämieanzeichen (Kopfschmerzen). Konzentr. bis 1016. Neuroret. album. und keine Ödeme. Ur = 0,368 g/Ltr, K = 0,2872 (D = 2,98 g).

Fall 9. Hil: Urinbefund: Alb. +, Esb. ½‰; Sed. vereinz. Leukoz. hyal. Zyl. Blutdruck: RR 200/125. Rest-N: 0,0497%. WV. 655 ccm, KV bis 1012, leichte Knöchelödeme. Ur = 0,5057 g/Ltr. K = 0,122 (D = 23,0 g).

Fall 10. Sa: Urinbefund: Alb. +, Esb. ¼‰. Sed. vereinz. hyal. und granul. Zyl., keine Erythroz. (aber früher zeitweise vorhanden). Blutdruck: RR 160/87, Rest-N: 0,063%. WV 600 ccm, KV bis 1012, keine Ödeme, Augenhintergrund o. B. Ur = 0,5207 g/Ltr, K = 0,1948 (D = 13,5 g).

1 Tag später: Ur = 0,5207 g/Ltr, K = 0,179.

In diesen drei Fällen (8, 9, 10) entspricht die Erhöhung der Konstanten dem klinischen Befund und dem Ausfall der übrigen Funktionsprüfungsmethoden: Der Rest-N ist in Fall 8 und 10 an der oberen Grenze, in allen drei

Fällen ist der WV und KV gestört. Die Werte für K sind aber in Fall 9 und 10 trotz des Nierenbefundes relativ niedrig. Bei Nierengesunden kommen solche Werte auch vor. Vielleicht kann man hier nach Guggenheimer[17]) daran denken, daß die nicht eingeschränkte Kochsalzzufuhr, die an und für sich hohe Konstante drückt.

Fall 11: Li: Urinbefund: Alb. +, Esb. 1‰. Sed: Leukoz. Erythroz. mehr gran. u. hyal. Zyl. Blutdruck RR o. B. Rest-N: 0,028%. WV und KV o. B., keine Ödeme. Ur = 0,148 g/Ltr, K = 0,0772 (D = 5,046 g).

Fall 12: Ad: Urinbefund: Alb. (+). Sed: Leuk., reichl. Erythroz., Epith., gran. Zyl. Blutdruck: RR 130/75. WV und KV o. B., keine Ödeme. Ur = 0,244 g/Ltr, K = 0,0897 (D = 15,53 g).

Fall 11 wurde als chronische Nephritis nach akuter Glom. nephritis, Fall 12 als subakute Glom. nephritis angesehen. Bei pathologischem Urinbefund sind in beiden Fällen Rest-N, WV und KV normal, die Werte für K sind es ebenfalls.

Fall 13: Cad: Urinbefund: Alb. +. Sed: Leukoz., Erythroz. u. granul. Zyl. Blutdruck: RR 230/180. Rest-N: 0,081% stieg ante mortem auf 0,159%. WV = 252 cm, KV bis 1011. Leichte Ödeme, bds. Neuroretinit. u. Amaurose, Insufficientia cordis.

Es handelt sich hier um eine chronische Nephritis mit akutem Schub bei bestehender Insufficientia cordis, die die enorme Höhe der Konstanten erklärt, denn es kommt hier noch zu der exzessiven Erhöhung des Blutharnstoffes der Einfluß der verlangsamten Nierendurchblutung dazu (v. Monakow). Außerdem erhielt Patientin bei bestehender Ödemtendenz eine kochsalzarme Kost, dadurch wird nach Guggenheimer K ebenfalls erhöht.

Fall 14: Ku: Urinbefund: Alb. +, Esb. 3—8‰. Sed: hyal. Zyl. Blutdruck: RR 220/240. Rest-N: 0,051%. WV und KV nicht angestellt, s. (Urin) = 1006—1017. Starke Ödeme, Retinit. album. Ur = 0,660 g/Ltr, K = 0,2575 (D = 9,21 g).

Die Diagnose „Rezidiv einer diffusen Glomerulo-Nephritis mit nephrotischem Einschlag“ wurde durch den histologischen Befund bei der Autopsie (extra kap. Form. d. Glomerulo-Nephritis) bestätigt. Anzeichen einer Schrumpfniere bestanden pathologisch-anatomisch nicht.

Der WV und KV wurde nicht angestellt wegen bestehender Ödemtendenz und Urämieanzeichen (Kopfschmerz). Die Höhe der Konstanten ist bedingt durch den relativ zum Rest-N hohen Harnstoffgehalt des Blutes. Man könnte auch hier daran denken, daß die kochsalzarme Ernährung bei bestehender Ödemtendenz (Guggenheimer) die Konstante erhöht. Patient starb an einer Pneumonie.

Tafel IId: Eklamptische Urämie post abortum.

Name	Diagnose	C g/l	Urg/l	D g	Pkg	K	K 45 bzw. 60
15. Ha.	eklamptische Urämie post abortum	10,88	0,164	5,44	53,2	0,0754	0,033 D = 28,1
„		12,17	0,108	4,625	55,0	0,053	0.034 D = 10,83

Fall 15: Ha: Krankheitsverlauf: 16. 3. Interruptio gravid. wegen eklamptischer Urämie, darauf weitere Krampfanfälle und Ödeme.

Urinbefund: Alb. +, Esb. 2½‰. Sed: Leukoz., granul. Zyl. Blutdruck: RR 210/145. Rest-N: 0,037%.

28. 3. Urinbefund: Alb. +, Esb. 0,4‰. Sed: Leukoz., granul. Zyl. s = 1025. Blutdruck: RR 155/100, Ödeme. Ur = 0,164 g/Ltr, K = 0,075 (D = 5,4 g).

Gesichtsödeme, bds. Neuroretinit., beginnende Ablatio retinae.

Besserung, Schwinden der Ödeme.

Am 3. 4. Lungeninfarkt, Temperatursteigerung.

Am 20. 5. keine Ödeme, keine Temperatursteigerung, Infarkt abgeheilt. Ur = 0,108 g/Ltr, K = 0,053 (D = 4,62 g).

Am 27. 5. Urinbefund: Alb. +, Esb. 0,2‰. Sed: zahlr. Leukoz., Epith., keine Zyl. Konzentr. bis 1027. Blutdruck: RR 165/100, keine Ödeme. Entlassung.

Die normale Konstante, die zweimal berechnet wurde, entspricht hier dem günstigen klinischen Verlauf und dem guten Ausfall der übrigen Funktionsprüfungsmethoden bei bestehendem pathogischen Urinbefund. Bei der dauernd bestehenden Ödemtendenz müßte die Konstante nach Ambard niedriger sein, als sie hier ist (hier also auch Wirkung der kochsalzarmen Kost nach Guggenheimer).

Drei Monate nach der Entlassung bestand noch Wohlbefinden.

Aus diesen Untersuchungen scheint über den Wert der Konstanten-Bestimmung als klinische Untersuchungsmethode folgendes hervorzugehen:

1. Die Konstante ist erhöht, wenn der Rest-N erhöht ist (Fall 8, 9, 10).
2. Bei pathologischem klinischen Befund und Verlauf und gestörtem WV und KV braucht die Konstante nicht erhöht zu sein, wenn der Rest-N normal ist (Fall 1, 2, 11, 12, 15).
3. Die Konstante wird beeinflußt durch extrarenale Faktoren: Ascites und Insufficientia cordis.

Die Ambardsche Konstante sagt uns also bei einer Störung der Nierenfunktion nicht mehr als die einfache Rest-N-Bestimmung. Sie ersetzt den WV und KV nicht, da das Gesamtkonzentriervermögen der Niere für alle harnfähigen Stoffe zu beachten ist. Ihre Fähigkeit, beginnende, aber noch okkulte Stick-Stoff-Retentionen bei normalen Rest-N anzugeben, ist nicht erwiesen, wenn man ihre Werte bei Nierenkranken mit den bei Nierengesunden gefundenen vergleicht. Bei Nierengesunden fand ich, ohne daß Herzinsuffizienz oder Ascites oder sonst irgendein extrarenaler Faktor, der die Konstante hätte beeinflussen können, bestand, Werte von 0,116, 0,153, 0,101, 0,164; dagegen bei Nierenkranken (Fall 1 und 2) Werte von 0,08 und 0,06; 0,122 (Fall 9) und 0,19 und 0,17 (Fall 10). Bei dem letztgenannten Fall betrug der Rest-N sogar nur 0,063%. Man kann also leichte Erhöhungen der Konstanten, wie sie nur bei okkulten Stickstoffretentionen vorkommen, nicht zum Erkennen einer beginnenden Nierenschädigung benutzen, da diese Werte noch in den Schwankungsbereich der Konstanten-Werte bei Nierengesunden fallen.

Zusammenfassung.

Auf Grund meiner Untersuchungen ist über die theoretischen Grundlagen der Konstanten, ihre Ableitung und über ihren Wert bei der Nierenfunktionsprüfung folgendes zu sagen:

1. Die Gesetze, von denen die Konstante abgeleitet wird, erscheinen nicht hinreichend theoretisch und experimentell begründet.
2. Die Ableitung der Konstanten-Formel aus den beiden Gesetzen ist rein mathematisch nicht haltbar.

3. Auch bei Verwendung von modernen Methoden zur quantitativen Bestimmung des Harnstoffes, deren Brauchbarkeit erwiesen ist, ist bereits bei Nierengesunden ein deutliches Schwanken der „Konstanten" zu beobachten, das die von Ambard angegebene Schwankungsbreite bei weitem überschreitet.

4. Die Konstante ersetzt bei der Diagnose von Nierenerkrankungen den WV und KV nicht. Ob sie fähig ist, eine beginnende Nieren-Insuffizienz bei noch nicht bestehender Rest-N-Erhöhung anzuzeigen, ist infolge ihrer großen Schwankungsbreite bei Nierengesunden nicht sehr wahrscheinlich. Ein abschließendes Urteil läßt sich darüber vorläufig noch nicht abgeben, da die einschlägigen Fälle (Erhöhung der Konstanten bei normalem Ausfall der übrigen Untersuchungsmethoden) noch nicht lange genug beobachtet wurden.

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Stepp für das Interesse an meiner Arbeit und Herrn Privatdozent Dr. Lublin für Überlassung des Themas und gütige Anregung meinen besten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Prévostu-Dumas, Achard, Paissau: zit. nach O. Schwarz. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1917, Bd. 19.
2. Zit. nach Rosenberg, Kli.Wo. 1917, 16/17.
3. Ellinghaus: Hoppe-Seiler, Zeitschr. f. physiol. Chem., 150. Bd. (1925).
4. Richter: D.M.W., 1921, 15.
5. Umber: D.M.W., 1923, 13.
6. Ambard: Physiologie Normale et Pathol. des Reins, 1921.
7. Ambard und Moreno: Sem. médicale, 1911, 16, S. 181.
8. Javal und Widal: Sem. médicale, 1904, S. 347.
9. Bauer und Nyiri: Zeitschr. f. Urol., 1923, Bd. 17.
10. Schirokauer: Zeitschr. f. Urol., 1921.
11. Nyiri, Presser und Weintraub: Zeitschr. f. Urol., 1924, 18.
12. Pettavel: Revue médic. de la Suisse Romande A 40, Nr. 7, 1920.
13. Casper: D.M.W., 1921, Nr. 18 (Volhard).
14. Oraison: Kongreß der Assoc. Française d'Urologie, 1913.
15. Mathieu und Weil: Société de Biol. 19. 3. 21.
16. Delors und Renaudeaux: Journ. de méd. de Paris, 1921, III.
17. Guggenheimer: D. Arch. f. klin. Med., Bd. 137, Heft 3/4.
18. T. Addis und C. K. Watanabe: Journal of Biol. Chemistry 24, 1916, S. 203.
19. v. Monakow: D. Arch. f. klin. Med., Bd. 122, 123, 1917.

20. Chaussin: Journ. de Physiol. et de Pathol. gén. 18, 5, 1920.
21. Lublin: Biochem. Zeitschr. 125, 1921.
22. Rosenberg: Mitteilungen a. d. Grenzgeb., Bd. 34, 2, 1921.
22a. Rosenberg: Kli.Wo., 1924, 3.
23. Guggenheimer: Zeitschr. f. Experim. Pathol. u. Therapie, Bd. 21, 1918.
24. Bauer und Habetin: Zeitschr. f. Urol., 8, 1914.
25. Bauer und Nyiri: Zeitschr. f. Urol., 9, 1915.
26. Mc. Lean: Journ. of Biol. Chemistry, July 1914.
27. Legueu: Kli.Wo., 38, 1913.
28. v. Noorden: Med. Klin., 1916, 1.
29. Mc. Nider: Arch. of int. Med. Vol. 26, July 1920.
30. Morelsches Verf., Lion, médic. 1912.
31. Marschall und van Slyke: D.M.W., 1914, S. 1219.
32. Marschall und van Slyke: D.M.W.., 1914, S. 430.
33. Hahn: D.M.W., 1915, S. 5.
34. Hüfner-Ambard-Hallion: Zit. nach Umber, Zentralbl. f. inn. Med., 1917, Nr. 38.
35. Mandel und Steudel: Minim. Methoden d. Blutuntersuchung, 1924.
36. Deist: Kli.Wo., 2. Jahrg., Nr. 20.

Lebenslauf.

Ich, Charlotte Besdziek, evang. Konfession und preußischer Staatsangehörigkeit, bin geboren am 19. Juni 1900 zu Jauer i. Schles. als Tochter des prakt. Arztes Dr. med. Felix Besdziek. Von Ostern 1906 bis Ostern 1916 besuchte ich das Lyzeum in Jauer, von Ostern 1916 bis Ostern 1921 die realgymnasiale Studienanstalt (Augusta-Viktoria-Schule) in Liegnitz, die ich mit dem Zeugnis der Reife verließ. Darauf studierte ich von Ostern 1921 bis Ostern 1926 zehn Semester Medizin an den Universitäten Breslau und Tübingen. Am 6. Juli 1923 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, am 19. Juli 1926 das ärztliche Staatsexamen. Das Medizinalpraktikantenjahr absolvierte ich an der Medizinischen Universitätsklinik Breslau (Direktor: Prof. Dr. Stepp) und habe augenblicklich eine Volontärassistentenstelle an der städtischen Tuberkuloseheilstätte Breslau-Herrnprotsch inne.